

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2016.2.2.123>

Consecutive automated production of carbon-11 labeled radiopharmaceuticals by sharing ^{11}C -methylation reagent from one ^{11}C -synthetic module

Hyun Sik Park,¹ Hong Jin Lee,¹ Hyun Ho An,¹ Byung Seok Moon,^{1,*} Byung Chul Lee,^{1,2} Sang Eun Kim^{1,2,3}

¹Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Republic of Korea;

²Center for Nanomolecular Imaging and Innovative Drug Development, Advanced Institutes of Convergence Technology, Suwon, Republic of Korea; ³Department of Transdisciplinary Studies, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

ABSTRACT

Increasing clinical demand for carbon-11 labeled radiopharmaceuticals has triggered technological advances in fields of radiochemistry and automated modules. Even though carbon-11 has a short half-life ($t_{1/2} = 20.4$ min), the consecutive second production of carbon-11 labeled radiopharmaceutical in one ^{11}C -synthetic module should be delayed at least over 4 h to avoid the high radiation exposure. We herein aimed to produce two different carbon-11 labeled radiopharmaceuticals ($[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ and $[^{11}\text{C}]\text{methionine}$) by sharing of $[^{11}\text{C}]\text{methylation}$ source in one ^{11}C -synthetic module. The synthesis of ^{11}C -labeling reagents ($[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ or $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$) is fully automated using the commercial TRACERlab FX_{C-pro} module and is readily adaptable to ^{11}C -labeling reactor for $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ as well as another ^{11}C -labeling apparatus for $[^{11}\text{C}]\text{methionine}$ via the three-way valve. After completing the $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ production, the re-synthesized $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ was passed through the three-way valve connected the polyetheretherketone (PEEK) line and loaded into the C18 Sep-Pak cartridge including the methionine precursor. The labeled product $[^{11}\text{C}]\text{methionine}$ was purified by a simple cartridge separation and reformulated into saline. The radiochemical yield of $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ and $[^{11}\text{C}]\text{methionine}$ were $5.3 \pm 0.6\%$ and $18.7 \pm 0.8\%$ (n.d.c.), respectively, with over 97% of radiochemical purity. The specific activity of $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ was over 110 GBq/ μmol . Total production time of two radiopharmaceuticals needs about 2 h from 1st beam irradiation including quality control tests. Final $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ and $[^{11}\text{C}]\text{methionine}$ were satisfied all quality control test standards.

J Radiopharm Mol Probes 2(2):123-131, 2016

Key Word: $[^{11}\text{C}]\text{Methionine}$, $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$, Automatic production, Radiopharmaceuticals

Introduction

탄소-11 방사성동위원소는 모든 약물이 탄소를 포함하고 있으므로 구조변화 없이 생체 활성이 증빙된 약물에 탄소-12를 탄소-11로 변경을 통해 동일한 생물학적 약동학을 갖는 방사성의약품을 개발하는데 있어서 매우 이상적인 방사성동위원소이며, 짧은 반감기로(20.4분) 인하여 당일에 반복하여 영상을 얻을 수 있는 장점이 있다(1). 일반적으로 가장

많이 이용하는 $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ 핵반응에 의하여 생산되는 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 는 탄소-11 표지에 가장 많이 사용되는 일차 전구물질이며, $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 는 다양한 화학반응을 거쳐 탄소-11을 표지 할 수 있는 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$, $[^{11}\text{C}]\text{CO}$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$, $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$, $[^{11}\text{C}]\text{COCl}_2$ 등으로 전환하여 표지에 사용한다(2). 이러한 탄소-11의 최대 비방사능 이론치는 3.4×10^8 GBq/mmol 이지만 생산 과정 중에 첨가되는 극소량의 $[^{12}\text{C}]\text{CO}_2$ 로 인하여 실제로 얻는 비방사능은 $5\text{-}20 \times 10^5$ GBq/mmol 정도이다

November 24, 2016 / Revised: December 09, 2016 / Accepted: December 13, 2016

Corresponding Author : Byung Seok Moon, Ph.D. Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82, Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundanggu, Seongnam 13620, Republic of Korea
Tel: 82-31-787-2957, Fax: 82-31-787-4072, E-mail: bsmoon@snu.ac.kr

Copyright©2016 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

(3). 최근 탄소-11 표지 방사성의약품의 다양성 및 임상적 유용성 증가로 인해 생산 빈도가 증가하였으며 이와 더불어 다양한 종류의 탄소-11 표지 방사성의약품을 매일 임상 혹은 전임상 연구 목적으로 생산하고 있다. 하지만 대부분의 방사성의약품 제조에 이용되는 자동합성장치는 고가이며, 한 개의 탄소-11 표지 전용 자동합성장치를 통해 많은 종류의 탄소-11 표지 방사성의약품을 한정된 시간 내에 생산하기에는 한계점을 갖고 있다. 특히, 탄소-11 방사성동위원소는 반감기가 짧고, 이에 따른 최종 제조된 방사성의약품의 방사능이 높지 않은 만큼 보통 2 Ci 이상의 방사능을 사용하므로 경우에 따라서는 핫셀 내에 방사성을 띠는 가스를 배기 시키지 않고 decay bag 등을 이용해 모아 두기 때문에, 방사성의약품 생산 후 핫셀 내에는 많은 양의 방사능이 잔존하게 된다. 이에 따라 한번 사용한 탄소-11 표지 전용 자동합성장치는 다시 사용하기까지 약 10 반감기 이상의 시간과 사용한 자동합성장치의 세척시간을 포함하여 최소 6시간을 필요로 한다. 본 연구에서는 이러한 탄소-11 표지 방사성의약품 제조과정에 있는 단점을 보완하고자 한 대의 탄소-11 표지 전용 자동합성장치와 세 방향 밸브로 연결시킨 카트리지 분리공정이 가능한 장비를 이용하여 두가지의 탄소-11 방사성의약품을 짧은 시간 내에 생산할 수 있는 방법을 고안하였다. 이를 통해 고가의 추가적인 자동합성장치 구매 없이도 연속적으로 두가지의 탄소-11 표지 방사성의약품을 단시간 내에 안정하게 합성 할 수 있는 제조공정을 완성하였다.

Materials and Methods

1. 방사성의약품

본 연구에서 고안한 방법은 현재 분당서울대학교병원(Seoul National University Bundang Hospital, SNUBH)에서 임상 또는 비임상 연구 목적으로 가장 많이 이용되고 있는 탄소-11 표지 방사성의약품 중에서 자동합성장치에 내재되어 있는 액체 크로마토그래피 분리공정이 필요한 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ (뇌의 아밀로이드 플라크 영상 제공)(4)와 간단한 카트리지 표지 방법과 분리공정만이 필요한 $[^{11}\text{C}]\text{Methionine}$ (종양의 아미노산 대사 영상을 제공)(5)을 선택하여 테스트 하였다.

2. 방법

2.1 사이클로트론 및 자동합성장치

$[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 의 생산은 사이클로트론(KOTRON-13, Samyoung Unitech)을 통해 $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ 핵반응으로 생산하였으며(6,7), 탄소-11 메틸화 반응 시약, $[^{11}\text{C}]\text{MeI}$ 또는 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$, 생산을 위한 탄소-11 표지 전용 자동합성장치는 TRACERlab FXC-pro (GE Healthcare)를 이용하였다. 카트리지 분리공정이 가능한 장비로는 분당서울대학교병원에서 자체 제작한 플루오르화 나트륨(^{18}F) 주사액 합성장비 또는 노후화 된 FDG auto-synthesizer(Samyoung Unitech)가 이용될 수 있다(Figure



Figure 1. Synthetic modules: TRACERlab FXC-pro (left), hand-made NaF module (middle) and FDG auto-synthesizer (right)

1). 자체 제작한 자동합성장비는 초기 플루오르화 나트륨 (^{18}F) 주사액의 제조를 위해 제작되었으며, 5개의 pneumatic solenoid 밸브 및 마이크로 컨트롤 유닛(Micro Control Unit) 제어 방식으로 작동된다(8). 이는, 사이즈가 작고 one button 기반 start-stop으로 방식으로 가동되며, 약간의 프로그램 변경을 통해 본 연구에 사용될 수 있다. 본 연구에서는 우선적으로 노후화된 FDG auto-synthesizer를 이용하여 실험하였다.

2.2 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 및 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ 의 생산

탄소-11 표지에 사용하는 메틸화반응 시약($[^{11}\text{C}]\text{MeI}$ 또는 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$)은, 사이클로트론을 통해 생산된 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 를 molecular sieves에 포집한 후 Ni 촉매 하에서 수소와 반응하여 일차적으로 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ 를 생산하였다. 합성된 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ 을 순환하는 기체상에서 요오드와 라디칼 반응을 통해 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 을 생산하였으며, 생산된 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 는 더 이상 요오드가 진행되지 않도록 고체상(Porapak Q)에 포집하여 사용하였다. $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 보다 온화한 조건에서 반응성이 높아 $[^{11}\text{C}]\text{MeI}$ 메틸화 반응 수행 시 방사화학적 수율이 높은 이점이 있는 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ 는 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 로부터 Silver triflate 컬럼(60 mm x 12 mm, Silver triflate 3 g을 diethyl ether 40 mL에 섞은 후 Graphite 6 g을 가하고 용매 제거 후 약 0.3 g 사용)을 통과시킴으로써 합성하였다.

2.3 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 및 $[^{11}\text{C}]\text{Methionine}$ 의 제조

사이클로트론에서 생산된 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 가스를 TRACERlab $\text{FX}_{\text{C-pro}}$ 합성장치를 사용하여 $[^{11}\text{C}]\text{MeI}$ 을 거쳐 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 를 합성하였다. 이를 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 전구체(2-(4'-aminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, 6-OH-BTA-0)와 반응 후 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 을 제조하였다. $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 제조 후에, 다시 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 가스로부터 TRACERlab $\text{FX}_{\text{C-pro}}$ 을 사용하여 생산된 $[^{11}\text{C}]\text{MeI}$ 를, Silver triflate 컬럼으로 이송되는 라인 사이에 추가시킨 세 방향 밸브를 통해 자동합성장치(카트리지 분리 공정이 가능한 장비)로 이송하여 $[^{11}\text{C}]\text{Methionine}$ 을 제조하였다(Figure 2). 자세한 합성 조건은 다음과 같다. 사이클로트론

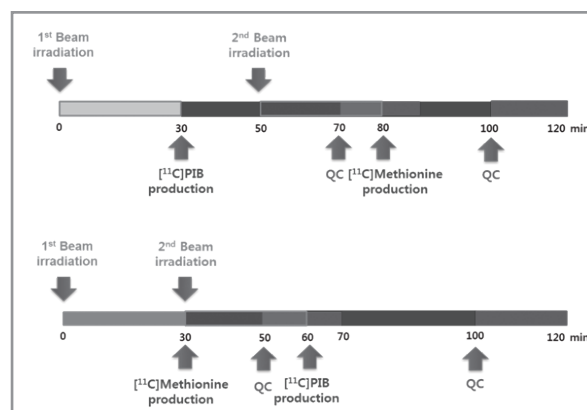


Figure 3. Time protocol for $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ and $[^{11}\text{C}]\text{Methionine}$ production by sharing $[^{11}\text{C}]\text{methylation}$ source

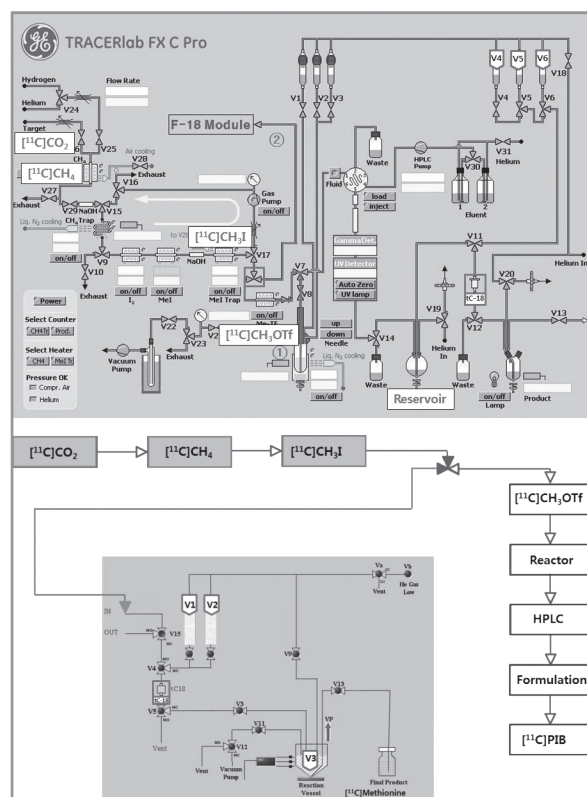


Figure 2. Scheme of modified TRACERlab $\text{FX}_{\text{C-pro}}$ for sharing $[^{11}\text{C}]\text{methylation}$ source (upper) and another ^{11}C -labeling apparatus for preparing of $[^{11}\text{C}]\text{Methionine}$ (bottom)

탄소-11 타겟에서부터 이송된 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 가스는 알려진 방법으로 탄소-11 전용 자동합성장치에서 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 를 합성한 후 6-OH-BTA-0와 반응온도 50도에서 2분 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 역상 액체 크로마토그래피를 이용한 분리(Waters, Xterra RP-18, 10 x 250 mm, 60% $\text{CH}_3\text{CN}/$

H₂O, flow rate: 3 mL/min, UV-254 nm, gamma-ray 검출기 사용), 정제, 포몰레이션 과정을 거쳐 [¹¹C]PIB를 생산하였다. [¹¹C]PIB 합성 과정 중에 재 가동된 사이클로트론에서 생산된 [¹¹C]CO₂ 가스는 다시 탄소-11 자동합성장치로 이송하여 [¹¹C]MeI를 합성하였다. 이를 사전에 설치한 세 방향 밸브(Burkert Type 0127, 3-way valve)와 추가 설치된 튜빙(PEEK 1/16" x 0.02" x 1.2 m) 이동로를 통해 카트리지 분리공정이 가능한 자동합성장치로 이송한 후 [¹¹C]Methionine 전구체(L-Homocysteine thiolactone)를 포함한 C18 Sep-Pak 카트리지(without activation)에서 반응하여 [¹¹C]Methionine을 생산하였다. 본 연구에서는 상기 과정을 [¹¹C]PIB-[¹¹C]Methionine의 순으로 연속 3회 생산한 결과와 [¹¹C]Methionine-[¹¹C]PIB 순으로 연속 3회 생산을 진행하여 유용성을 확인하였다(Figure 3).

2.4. 자동합성장치

[¹¹C]PIB 및 [¹¹C]Methionine의 제조를 위해 사용된 탄소-11 표지 전용 자동합성장치 및 노후화 된 FDG auto-synthesizer의 개략도(Figure 2)와 각각의 자동합성장치에 사용된 시약은 표1에 요약하였다.

2.5. 정도관리

제조된 [¹¹C]PIB 및 [¹¹C]Methionine 주사액의 방사화학적 수율, pH 확인 및 육안 검사를 통하여 이물질 유무를 확인하였다. 분석용 역상 액체 크로마토그래피(Agilent, 1260 system equipped with UV 및 gamma-ray 검출기)를 이용하여 방사화학적 순도([¹¹C]PIB: YMC-pro Triart, 4.6 x 250 mm, 50% CH₃CN/H₂O, flow rate: 1.0 mL/min, UV-254 nm; [¹¹C]Methionine: YMC-pro Triart, 4.6 x 250 mm, 0.01 M NaH₂PO₄, flow rate: 0.9 mL/min, UV-225 nm) 및 비방사능을 확인하였으며, 가스 크로마토그래피(YL6100GC, 영린기기)를 이용하여 각 주사액의 잔류용매(acetone, acetonitrile, ethanol)를 측정하였다. 필터 완전성 시험(Terminal filter integrity)과 PTS™ (Potable Test System) Endotoxin Test kit을 이용한 내독소(endotoxin)를 검사하였으며, 제조 후 약 2 주 후에 무균성을 확인하였다.

2.6. 비방사능

[¹¹C]PIB의 비방사능 측정을 위해 먼저 검량회귀직선(calibration curve)를 구하였다. 5가지 농도(6.86, 1.37, 0.27,

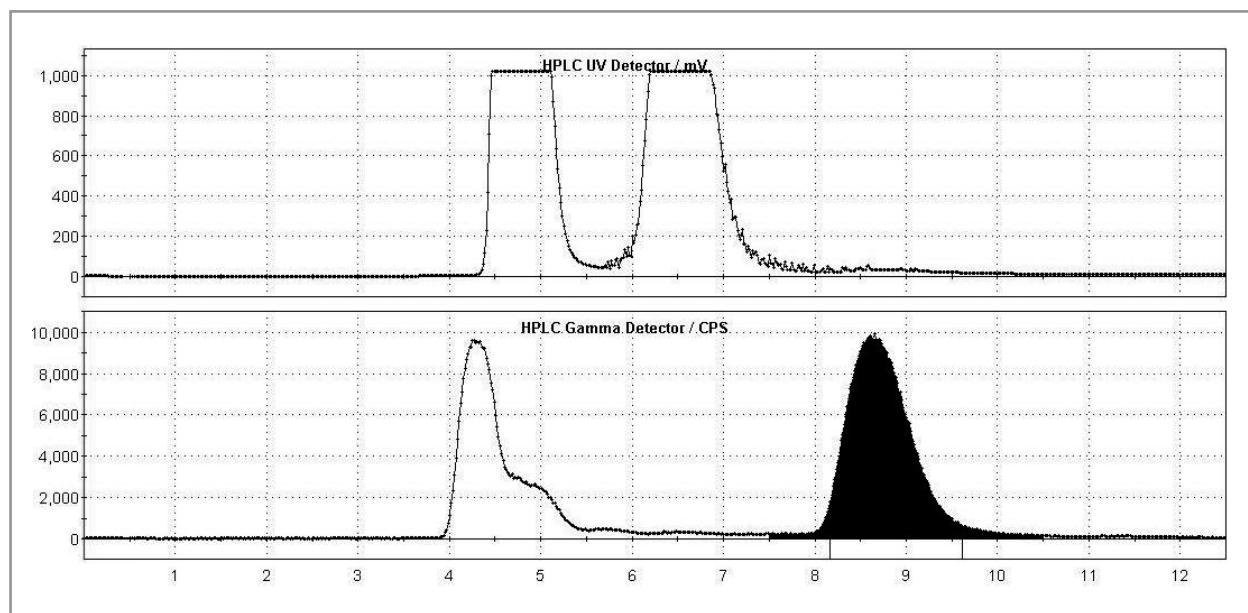


Figure 4. HPLC chromatogram of the reaction mixture for [¹¹C]PIB (upper: UV-254 nm; bottom: gamma-ray)

0.055 및 0.011 nmol)의 기준물질을 역상 액체 크로마토그래피에 주입하여 획득된 면적을 측정하였다. 액체 크로마토그래피 분석 조건은 방사화학적 순도 측정 조건과 동일하게 사용하였다.

Results and Discussion

현재 다양한 탄소-11 표지 방사성의약품 중에서 [^{11}C]Methionine과 [^{11}C]Acetate가 대표적으로 임상에서 사용되

고 있으며 이를 이용한 진단 환자가 증가하고 있다. 더불어 [^{11}C]PIB, [^{11}C]Clozapine, [^{11}C]DASB, [^{11}C]PBR28 등이 비임상 및 임상 연구를 위해 제조되고 있다(7). 하지만 대부분의 방사성의약품 제조소에는 탄소-11 방사성의약품 제조에 사용되는 고가의 자동합성장치 한 대를 보유하고 있어, 이를 통해 많은 종류의 탄소-11 표지 방사성의약품을 한정된 시간 내에 생산하기에는 한계점을 갖고 있다. 이러한 한계점을 보완하고자 한 대의 탄소-11 표지 전용 자동합성장치와 세 방향 밸브로 연결시킴으로써 카트리지를 분리공정이 가능한 장비

Table 1. Reagents in each vial

Vial (upper)	Reagents for [^{11}C]PIB	Vial (bottom)	Reagents for [^{11}C]Methionine
Reactor 1	Acetone (0.4 mL), 6-OH-BTA-0 (1 mg)	tC18 Sep-Pak	L-Homocysteine thiolactone (1.4 mg), 0.25 N NaOH/EtOH (0.2 mL)
V4	Saline (13.5 mL)	V1	He gas
V5	EtOH (1.5 mL)	V2	0.05 M NaH_2PO_4 (3 mL)
V5	Distilled water (10 mL)	V3	Saline (6 mL)
Reservoir	Distilled water (40 mL)	-	-

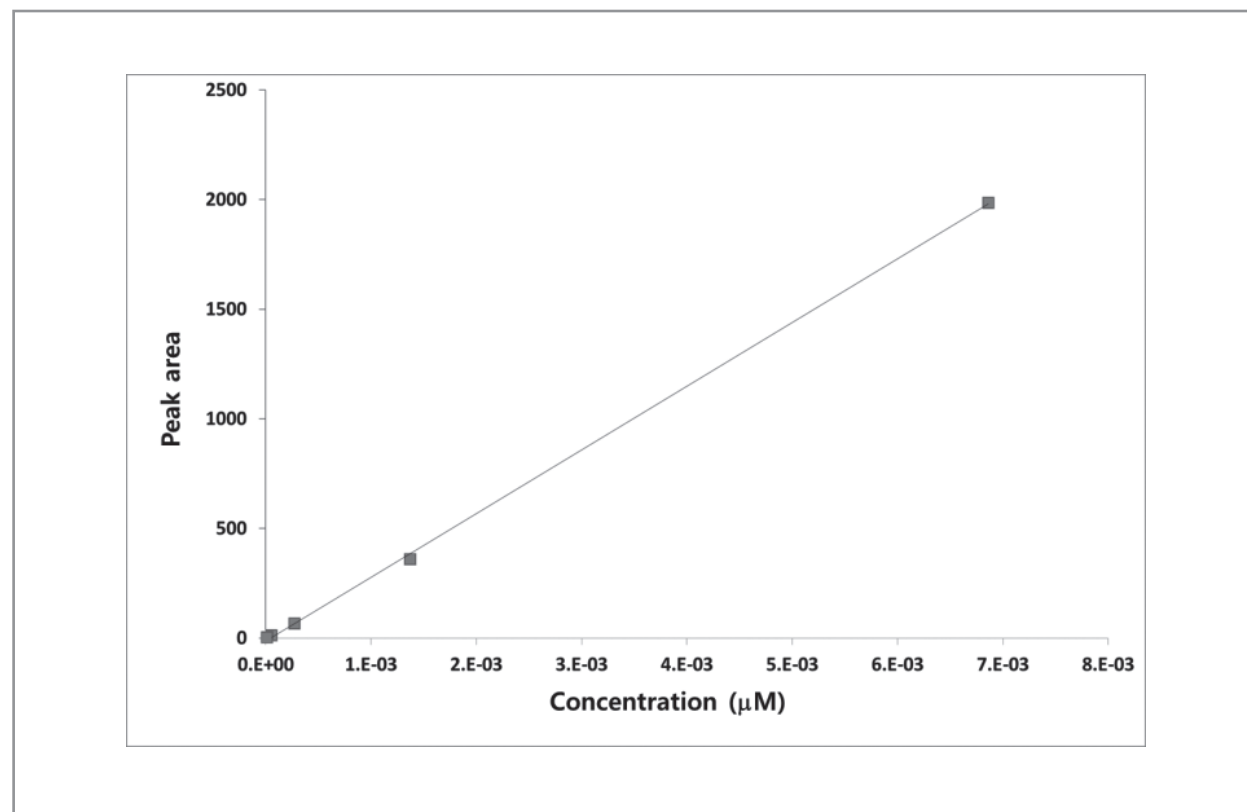


Figure 5. Calibration curve for specific activity of [^{11}C]PIB

를 이용하여 두 종류의 탄소-11 표지 방사성의약품을 짧은 시간 내에 생산할 수 있는 방법을 고안하였다.

먼저 사이클로트론 탄소-11 타겟에서부터 생산된 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 가스는 탄소-11 표지 전용 자동합성장치에서 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ 및 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 를 거쳐 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 를 합성하였다. 이를 6-OH-BTA-0 (1 mg)이 acetone (0.4 mL)에 녹여있는 Reactor 1에 약 2분 동안 버블링 한 후, 반응용기의 온도를 50도까지 상승시켜 2분 동안 반응하였다. 역상 액체 크로마토그래피를 이용하여 분리/정제하고, 포몰레이션 과정을 거쳐 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 를 제조하였다. 액체 크로마토그래피는 역상 semi-prep 컬럼(10 x 250 mm)을 사용하였으며, 머무름 시간 약 8.7분에서 분리하였다(Figure 4). 분리된 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 용액은 solid-phase extraction (SPE) 정제를 위해 40 mL의 증류수(reservoir)에 희석하였다. 희석된 용액은 tC18 Sep-Pak 카트리지에 흡착 시킨 후 10 mL의 증류수(Vial 6)로 잔여의 유기용매를 제거하였고, 1.5 mL의 에탄올(Vial 5)로 용

출한 후 식염수 13.5 mL (Vial 4)로 희석하였다. 혼합된 용액을 멸균필터(Millipore, Millex-GV Syringe Filter, 0.22 μm)하여 제조를 완료하였다. 정도관리 검체 약 0.2 mL을 채취하여 품질관리를 시행하였으며, 분석용 역상 액체 크로마토그래피 컬럼으로 비방사능(Specific activity: radioactivity/mol)을 측정하였다.

비방사능은 기준물질(Standard PIB compound)을 계대 희석하여 획득된 검량회귀직선(calibration curve, Figure 5)을 바탕으로 계산하였다. 먼저 정제된 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ (20 μL)를 분석용 역상 액체크로마토그래피 시스템에서 분석하였으며, 머무름 시간 9.7분에서 생산된 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 의 방사능 피크를 확인할 수 있었다(Figure 6). 이때 UV 스펙트럼에서 확인되는 면적을 계산하여 검량회귀직선에 대입하고 비방사능을 계산하였다. 5가지 농도를 이용하여 y축의 표본평균(HPLC peak area)을 산출하고 y 변수의 특정상수를 기반으로 획득한 검량회귀직선은 $y=290,391x - 12$ 를 보였으며, 결정계수(R^2)

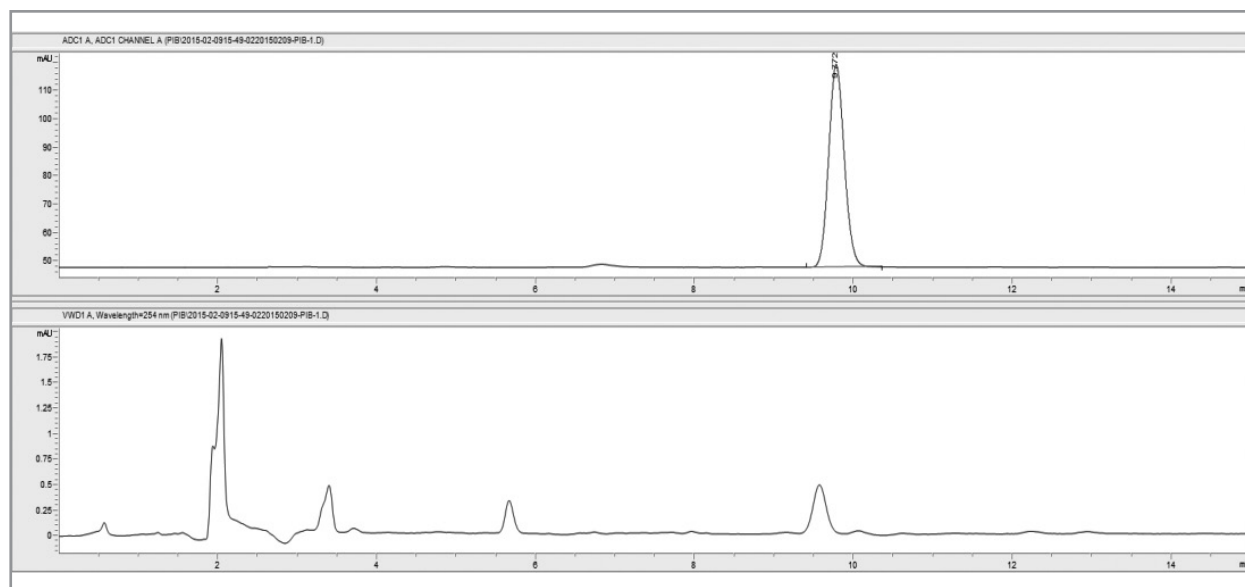


Figure 6. HPLC chromatogram for quality control of $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ (upper: gamma-ray; bottom: UV-254 nm)

Table 2. Specific activity for $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$

	$[^{11}\text{C}]\text{PIB} \rightarrow [^{11}\text{C}]\text{Methionine}$	$[^{11}\text{C}]\text{Methionine} \rightarrow [^{11}\text{C}]\text{PIB}$
Specific activity (GBq/ μmol)	198	140
	112	198
	121	115

는 0.9997로 1에 가까운 직선상의 상관관계를 보여주므로 단순선형회귀모형과 일치하는 정확한 값의 산출이 가능함을 확인하였다.

$[^{14}\text{C}]\text{PIB}$ 합성 과정 중, $[^{14}\text{C}]\text{Methionine}$ 제조를 위한 두번째 사이클로트론 빔조사를 시작하였다. $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ 가스를 다시 탄소-11 표지 전용 자동합성장치로 이송하여, Porapak Q에 $[^{14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 를 포집한 후 추가 설치되어 있는 세 방향 밸브를 통해 연결되어 있는 자동합성장치로 15 mL/min의 속도로 이동시켰다.

이때, tC18 Sep-Pak 카트리지에는 미리 $[^{14}\text{C}]\text{Methionine}$ 전구체(L-Homocysteine thiolactone (1.4 mg) in 0.25 M 수산화나트륨/에탄올(v/v, 1:1, 0.2 mL)을 흡착시켜 놓았다. $[^{14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 가스를 약 2분 동안 Sep-Pak 카트리지에 통과시킨 후 추가적으로 20초 동안 헬륨 가스로 불어(Vial 1) 반응하지 않은 $[^{14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 및 잔류 용매를 제거하였다. 최종적으로 $[^{14}\text{C}]\text{Methionine}$ 은 Vial 2의 0.05 M sodium phosphate monobasic (3 mL) 용매를 이용하여 용출한 후 식염수 6 mL

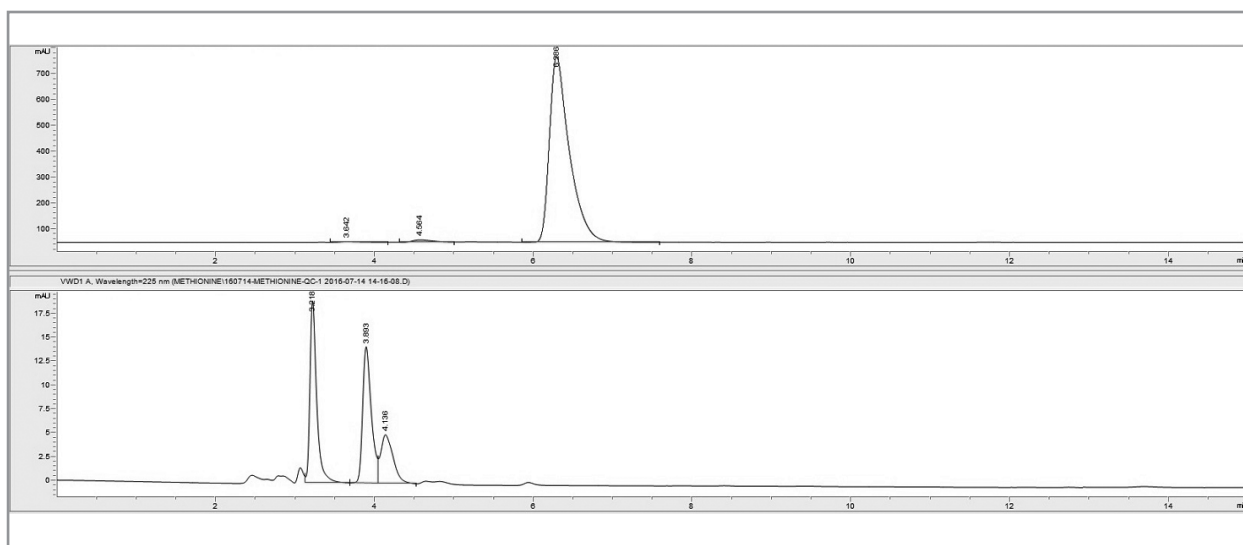


Figure 7. HPLC chromatogram for quality control of $[^{14}\text{C}]\text{Methionine}$ (upper: gamma-ray; bottom: UV-254 nm)

Table 3. Production results for $[^{14}\text{C}]\text{PIB}$ and $[^{14}\text{C}]\text{Methionine}$ (n=6)

	Specification	$[^{14}\text{C}]\text{PIB}$	$[^{14}\text{C}]\text{Methionine}$
Radiochemical yield (% , n.d.c.)	N/A	5.3 ± 0.6	18.7 ± 0.8
Radiochemical purity (%)	>95	98.9 ± 0.3	97.2 ± 0.6
Specific activity (GBq/ μmol)	>37	147 ± 40	-
Type of C-11 source	N/A	$[^{14}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$	$[^{14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$
Visual inspection	clear, colorless, no precipitate	Passes	Passes
pH	4.5-7.5	6.0-7.0	6.0-7.0
Radionuclide identity	18.4-22.4 min	Passes	Passes
Residual solvent analysis	Acetone (ppm, <5000)	<45	<35
	CH_3CN (ppm, <410)	<48	<5
	Ethanol (ppm, <100,000)	<81,000	<20,000
Terminal filter integrity	Bubble point (> 3 bar)	Passes	Passes
Endotoxins	<175 EU/mL	<2.0 EU/mL	<2.0 EU/mL
Sterility	Sterile	Passes	Passes
Synthesis time (min)	N/A	41 ± 1	19 ± 1

이 담긴 Vial 3에 희석하였다. 두 용액을 섞은 후 멸균 필터 (PALL, AEF filter, 0.20 μm)를 거쳐 최종 멸균 바이알로 이동시킴으로써 제조를 완료하였다. 정도관리 검체를 채취하여 품질관리를 시행하였으며, 분석용 역상 액체크로마토그래피 컬럼을 이용하여 방사화학적 순도를 확인하였을 때 약 >97%의 순도를 보였다(Figure 7).

두가지 탄소-11 표지 방사성의약품을 합성하는데 소요된 시간은 첫번째 빔 조사시간 30분, [^{11}C]PIB 합성, 분리 및 정제시간 40분, 품질관리는 20분 소요되었으며, [^{11}C]PIB 합성이 시작되는 시점에 두번째 빔 조사를 시작하여 30분 조사, [^{11}C]Methionine 합성시간 20분 및 품질관리 20분을 포함하여 총 120분 소요되었다(Figure 3). 또한 제조 순서를 [^{11}C]Methionine-[^{11}C]PIB 순으로 연속 3회 생산을 진행하여 유용성을 확인하였다. 방사화학적 수율, 순도 및 품질관리 측면에서 제조 순서에 따른 차이는 보이지 않았으며, 평균적으로 [^{11}C]PIB의 방사화학적 수율은 $5.4 \pm 0.6\%$ (non-decay corrected, n.d.c.), [^{11}C]Methionine은 $18.7 \pm 0.8\%$ (n.d.c.)로 제조되었다. 방사화학적 순도는 두 화합물 모두 >97%이었으며, [^{11}C]PIB의 비방사능은 $147 \pm 40 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$ ($n=6$)으로 확인되었고(Table 3), 제조 순서에 따른 비방사능의 차이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.5$ calculated by SigmaPlot, t-Test). 또한, 본 연구에서 획득한 연구결과와 하나의 탄소-11 표지 전용 자동합성장치(TRACERlab FX_c, pm)만을 이용하여 다양한 방사성의약품([^{11}C]Methionine, [^{11}C]Acetate, [^{11}C]PIB, [^{11}C]Clozapine, [^{11}C]DASB, [^{11}C]PBR28)을 생산한 연구결과를 비교하였을 때 방사화학적 수율, 순도 및 비방사능, 품질관리 등 전체적으로 유의한 차이점을 확인할 수 없었다(7).

더불어 두가지 화합물 모두 정상, 확인시험(511 KeV 확인, 반감기 및 Rf), pH 시험, 화학적/방사화학적 순도시험, 엔도톡신시험 및 무균시험 등의 품질관리 검사를 통하여 확인하였을 때 분당서울대학교병원 자가 기준([^{11}C]PIB, Table 3) 또는 유럽약전품질관리 기준([^{11}C]Methionine)에 적합함을 확인하였다. 현재 개발된 생산 시스템의 장기적 안정성 연구와 예상치 못한 이유로 두번째 스캔이 지연될 경우 첫번째 탄소-11 방사성의약품 제조 후 어느 정도의 시간(간격)을 두

고도 두번째 탄소-11 방사성의약품 제조에 안정성을 보이는지에 대한 추가적인 연구가 진행 중이다.

Conclusion

본 연구를 통해 추가적인 탄소-11 표지 전용 자동합성장치의 구매 없이 간단한 카트리지를 분리공정이 가능한 장비를 추가 적용함으로 순차적으로 두 종류의 탄소-11 표지 방사성의약품인 [^{11}C]PIB와 [^{11}C]Methionine를 2시간 이내에 생산할 수 있는 시스템을 완성하였다. 최종 생산된 [^{11}C]PIB와 [^{11}C]Methionine은 임상 적용에 적합한 정도 관리를 충족하였고 높은 비방사능을 나타내었다. 이러한 두 개의 장비에서 연속적인 탄소-11 표지 방사성의약품 제조공정은 낙후된 자동합성장치의 카트리지를 분리공정만을 재사용하여 가능하였으며, 기본적인 컨트롤만 가능한 hand-made type 반자동 장비 역시 유사한 결과를 도출할 수 있을 것으로 사료된다. 이는 기존의 장비 의존적이고 공간의 한계성을 갖는 탄소-11 표지 자동합성과정을, 간편하게 추가적인 밸브 첨가와 노후 장비를 활용하여 연속적인 탄소-11 표지 방사성의약품 제조 시스템을 가능케 하였다. 향후 이를 이용한 다양한 탄소-11 표지 방사성추적자 및 다 단계 합성공정에 활용될 수 있을 것이라 기대된다.

Acknowledgments

This study was funded by the Ministry of Health & Welfare and the Korean Research Foundation grants (H114C-1072-010014, NRF-2014R1A2A2A01007980 and NRF-2015R1C1A1A02037284).

References

1. Choe YS. Radiolabeling methods used for preparation of molecular probes. *Korean J Nucl Med* 2004;38:121-130.
2. Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chem Int Ed* 2008;47:8998-9033.

3. Vallabhajosula S. *Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT*. Springer Dordrecht Heidelberg; 2009, 45-58.
4. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306–319.
5. Mitterhauser M, Wadsak W, Krcal A, Schmaljohann J, Eidherr H, Schmid A, Viernstein H, Dudczak R, Kletter K. New aspects on the preparation of [¹¹C]Methionine—a simple and fast online approach without preparative HPLC. *Appl Radiat Isotope* 2005;62:441–445.
6. Lee BC, Lee HJ, Park JH, Moon BS, Kim SE, Lee WK, Jung KI, Chae SK, Kim JH. Intensification of the KOTRON-13 cyclotron by optimizing the ion source. *J Korean Phys Soc* 2010;57:1376–1380.
7. Moon BS, Lee HJ, Lee WK, Hur MG, Yang SD, Lee BC, Kim SE. Development of an additive [¹¹C]CO₂ target system in the KOTRON-13 cyclotron and its application for [¹¹C] radiopharmaceutical production. *Nucl Instrum Meth Phys Res B* 2015;356–357:1–7.
8. Park JH, Lee HJ, Park HS, Jo BM, Moon BS, Lee IW, Lee BC, Kim SE. Development of the 'one-click' ¹⁸F-NaF module. *J Nucl Med* 2014;55 (suppl. 1):p2517.